

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 3 月 28 日 (28.03.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/24647 A1

BEST AVAILABLE COPY

(51) 国際特許分類: C07D 207/26,
A61K 31/4015, A61P 43/00, 37/06, 11/06, 3/14, 25/00,
11/00, 1/16, 13/12, 9/12, 9/10, 29/00, 31/04, 7/00, 1/04,
1/02, 25/20, 7/02, 21/00, 29/00, A61K 47/40阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株
式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/08176

(74) 代理人: 弁理士 大家邦久(OHIE, Kunihisa); 〒103-
0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第
2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2001 年 9 月 20 日 (20.09.2001)

(81) 指定国 (国内): AF, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, GR, GU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LI, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, NO,
NZ, PI, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

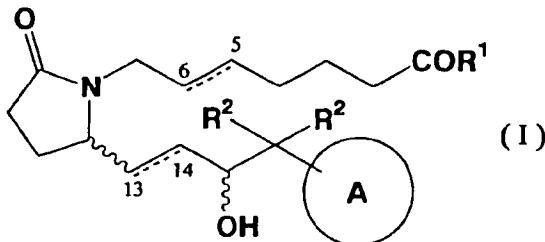
(30) 優先権データ:
特願2000-286696 2000 年 9 月 21 日 (21.09.2000) JP(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野
薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府大阪市中央区道修町
2丁目1番5号 Osaka (JP).

(72) 発明者: および

添付公開書類:

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 丸山
透 (MARUYAMA, Tohru) [JP/JP]. 小林
馨 (KOBAYASHI, Kaoru) [JP/JP]. 丸山隆幸
(MARUYAMA, Takayuki) [JP/JP]; 〒618-8585 大

— 国際調査報告書

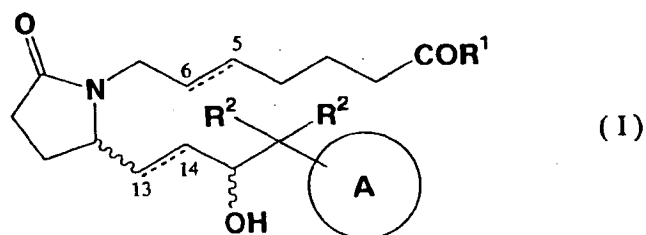
2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。(54) Title: EP₄ RECEPTOR AGONISTS CONTAINING 8-AZAPROSTAGLANDIN DERIVATIVES AS THE ACTIVE INGRED-
IENT(54) 発明の名称: 8-アザプロスタグランジン誘導体を有効成分として含有するEP₄受容体作動薬(57) Abstract: EP₄ receptor agonists containing as the
active ingredient 8-azaprostaglandin derivatives represented
by the following general formula (I) wherein each symbol has
the meaning as defined in the description. The compounds
represented by the general formula (I) are useful as preventives
and/or remedies for immune diseases, asthma, diseases in
association with decrease in bone mass, nerve cell death,
pulmonary injury, pulmonary fibrosis, pulmonary emphysema,
bronchitis, chronic obstructive respiratory diseases, liver
injury, acute hepatitis, nephritis, renal failure, hypertension,
myocardial ischemia, systemic inflammatory syndrome, sepsis, hemophagous syndrome, macrophage activation syndrome, Still
disease, Kawasaki disease, burn, systemic granuloma, ulcerative colitis, Crohn's disease, hypercytokinemia at dialysis, multiorgan
failure, shock, digestive ulcer, stomatitis, sleep disorder or thrombosis, or osteogenesis promoters.

[続葉有]



(57) 要約:

式 (I) で示される 8-アザプロスタグランジン誘導体を有効成分として含有する EP_4 受容体作働薬 (式中の記号は明細書の記載と同じ意味を表わす。))。



式 (I) で示される化合物は、免疫疾患、喘息、骨量低下疾患、神経細胞死、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、腎炎、腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スティル病 (Still) 病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、ショック、消化管潰瘍、口内炎、睡眠障害、または血栓症の治療および/または予防剤、または骨形成促進剤として有用である。

明 細 書

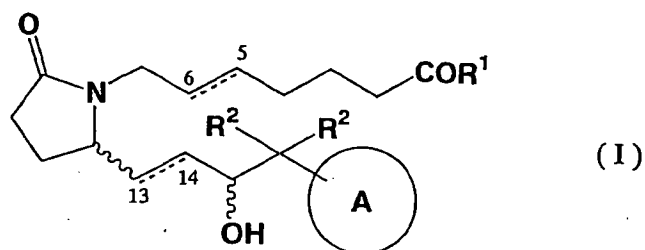
8-アザプロスタグランジン誘導体を有効成分として含有するEP₄受容体
作働薬

5

技術分野

本発明は、8-アザプロスタグランジン誘導体を有効成分として含有する
EP₄受容体作働薬（アゴニスト）に関する。

さらに詳しくは、一般式（I）



10

（式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。）で示される化合物を有
効成分として含有するEP₄受容体作働薬（アゴニスト）に関する。

背景技術

15 プロスタグランジンE₂（PGE₂と略記する。）は、アラキドン酸カスケ
ードの中の代謝産物として知られており、細胞保護作用、子宮収縮、発痛作
用、消化管の蠕動運動促進、覚醒作用、胃酸分泌抑制作用、血圧降下作用、
利尿作用等を有していることが知られている。

近年の研究の中で、PGE₂受容体には、それぞれ役割の異なったサブタイ
20 プが存在することが分かってきた。現時点で知られているサブタイプは、大
別して4つあり、それぞれ、EP₁、EP₂、EP₃、EP₄と呼ばれている
（Negishi M. et. al, J. Lipid Mediators Cell Signaling 12, 379-391 (1995)）。

EP₄受容体は、TNF- α 産生抑制、IL-10産生増強に関与していると考えられている。

- 従って、EP₄受容体に強く結合する化合物は、EP₄受容体作動薬（アゴニスト）として、喘息、後述するような骨量低下疾患、神経細胞死、肺傷害、
- 5 肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、腎炎、腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スティル（Still）病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、ショック等の疾患の予防および／または治療に有用であり、また
- 10 TNF- α 産生抑制作用を介して関与する免疫疾患（例えば、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、全身性エリトマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応など）の治療および／または予防に有用であると考えられている。また、EP₄受容体は粘膜保護作用にも関係しており、胃潰瘍、十二指腸潰瘍などの消化
- 15 管潰瘍や口内炎の治療および／または予防に有用であると考えられる。

さらに、EP₄受容体に結合する化合物は、骨形成促進作用も有していることから、i) 骨量低下疾患、例えば、

- 1) 原発性骨粗鬆症（例えば、加齢に伴う原発性骨粗鬆症、閉経に伴う原発性骨粗鬆症、卵巣摘出術に伴う原発性骨粗鬆症等）、
- 20 2) 二次性骨粗鬆症（例えば、グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症、甲状腺機能亢進性骨粗鬆症、固定誘発性骨粗鬆症、ヘパリン誘発性骨粗鬆症、免疫抑制誘発性骨粗鬆症、腎不全による骨粗鬆症、炎症性骨粗鬆症、クッシング症候群に伴う骨粗鬆症、リウマチ性骨粗鬆症等）、
- 3) 癌骨転移、高カルシウム血症、ページェット病、骨欠損（歯槽骨欠損、
- 25 下顎骨欠損、小児期突発性骨欠損等）、骨壊死等の骨疾患の予防および／または治療に有用であるばかりでなく、ii) 骨の手術後の骨形成（例えば、骨折

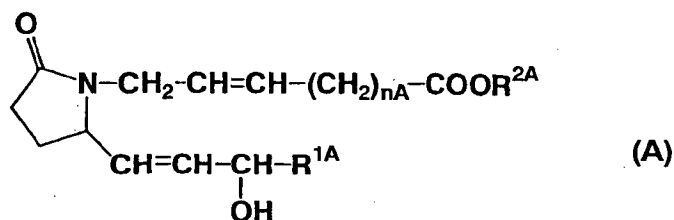
後の骨形成、骨移植後の骨形成、人工関節術後の骨形成、脊椎固定術後の骨形成、その他骨再建術後の骨形成等)の促進・治癒促進剤、また骨移植代替療法として有用であると考えられる。

また、EP₄は生理的睡眠の誘発や血小板凝集抑制作用を有し、EP₄受容体5 体に結合する化合物は、睡眠障害や血栓症にも有用であると考えられる。

EP₄に選択的に結合する化合物は、EP₁によると考えられる発痛、EP₂によると考えられる子宮弛緩作用、EP₃によると考えられる子宮収縮作用等がないため、これらへの影響がない薬剤であると考えられる。

一方、8-アザプロスタグランジン誘導体としては、以下のものが報告さ10 れている。

(A) 特開昭 52-5764 号明細書には、一般式 (A)

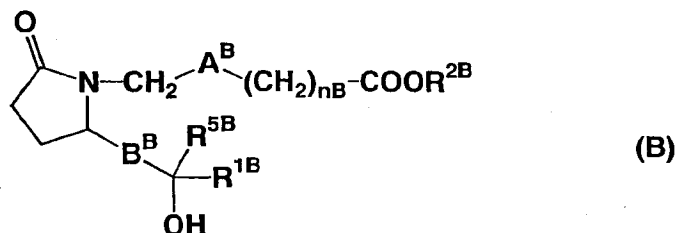


(式中、R^{1A}は直鎖状または分枝鎖状の飽和あるいは不飽和の1～10個の炭素原子を有する脂肪族炭化水素残基あるいは3～7個の炭素原子を有する15 環状脂肪族炭化水素残基であって、以下のa)～f)の基によって置換されてもよく：

- a) 直鎖状または分枝鎖状の1～5個の炭素原子を有するアルコキシ、アルキルチオ、アルケニルオキシ、あるいはアルケニルチオ残基、
- b) フェノキシ残基（これはそれ自身1～3個の炭素原子を有する場合によ20 ってはハロゲン置換されるアルキル基、ハロゲン原子、場合によってはハロゲン置換されたフェノキシ残基あるいは1～4個の炭素原子を有するアルコキシ残基によってモノーあるいはジ置換されていてよい）、

- c) フリルオキシ-、チエニルオキシ-あるいはベンジルオキシ残基（これらはそれ自身1～3個の炭素原子を有する場合によってはハロゲン置換アルキル基、ハロゲン原子あるいは1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基によって核がモノ-あるいはジ-置換されていてよい）、
- 5 d) トリフルオルメチル-あるいはペンタフルオルエチル基、
- e) 3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル残基、
- f) フェニル-、チエニル-あるいはフリル残基（これらはそれ自身1～3個の炭素原子を有する場合によってはハロゲン置換されたアルキル基、ハロゲン原子あるいは1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基によってモノ-
- 10 あるいはジ-置換されていてよい）、
- R^{2A} は直鎖状または分枝鎖状の飽和あるいは不飽和の1～6個の炭素原子を有する脂肪族あるいは環状脂肪族炭化水素残基あるいは7もしくは8個の炭素原子を有する芳香脂肪族炭化水素残基であり、そして n_A は2, 3あるいは4なる数である）で示されるピロリドンならびにこれら化合物の遊離の酸
- 15 およびこれらの生理学的に受容され得る金属塩あるいはアミン塩が痙攣原性、鎮痙作用（例えば気管支拡張）、血圧降下、胃液分泌防止および堕胎性質を有することが開示されている。

(B) 特開昭 52-133975 号には、一般式 (B)



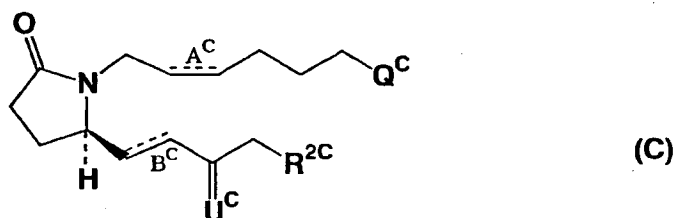
- 20 (式中、 R^{1B} は1～10個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状で飽和または不飽和の脂肪族炭化水素基または3～7個の炭素原子を有する脂環式炭化水素基を表わし、

これらの基は

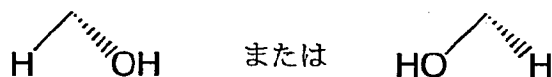
- a) 1～5個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、アルキルチオ、アルケニルオキシまたはアルケニルチオ基、
 - b) 場合によりハロゲン置換された1～3個の炭素原子を有するアルキル基、
 - 5 ハロゲン原子、場合によりハロゲン置換されたフェノキシ基または1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基によりそれ自体モノ置換あるいはジ置換されていてもよいフェノキシ基、
 - c) 場合によりハロゲン置換された1～3個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン原子または1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基によりそれ自体その核においてモノ置換あるいはジ置換されていてもよいフリルオキシ、
 - 10 チエニルオキシまたはベンジルオキシ基、
 - d) トリフルオロメチル基またはペンタフルオロエチル基、
 - e) 3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、
 - f) 場合によりハロゲン置換された1～3個の炭素原子を有するアルキル基、
 - 15 ハロゲン原子または1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基によりそれ自体モノ置換あるいはジ置換されていてもよいフェニル、チエニルまたはフリル基により置換されていることができ、
- R^{2B} は2～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状で飽和または不飽和の脂肪族または環式脂肪族炭化水素基あるいは7個または8個の炭素原子
- 20 を有する芳香脂肪族炭化水素基を表わすか、あるいは R^{1B} 、 R^{5B} 、 A^B 、 B^B および nB がそれぞれ同時に水素原子、 n -ペンチル基、 $-CH_2-CH_2-$ 基、 $-CH=CH-$ 基および3の数値を表わさない場合にはメチル基または水素原子を表わし、 R^{3B} は水素を表わすか、あるいは1～5個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル基、2～5個の炭素原子を有するアル
 - 25 ケニルまたはアルキニル基あるいは7個または8個の炭素原子を有する芳香脂肪族炭化水素基を表わし、 A^B および B^B は $-CH_2-CH_2-$ 基または $-C$

H=CH-基を表わし、その際 A^B および B^B は同じでもあるいは異なっているもよいがしかし同時に-CH=CH-基であることはできず、 n^B は2, 3 または4の数を表わす。) で表わされる化合物およびこれら化合物の生理学的に許容しうる金属塩またはアミン塩が痙攣性、気管支拡張性、血管活性および頓挫性そして胃液分泌抑制作用を有することが開示されている。

(C) 特開昭 53-21159 号には、一般式 (C)

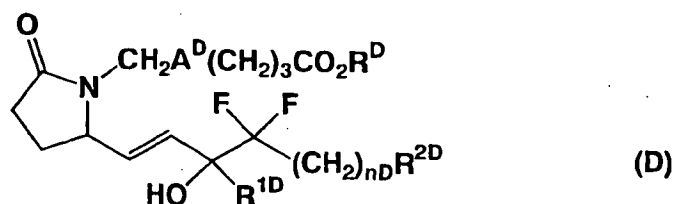


(式中、 Q^C は $-COOR^3$ 、テトラゾール-5-イルおよび $-CONHR^4$ からなる群より選択され； A^C は単結合またはシス二重結合であり； B^C は単結合またはトランス二重結合であり； U^C は



であり、 R^{2C} は α -チエニル、フェニル、フェノキシ、モノ置換フェニルおよびモノ置換フェノキシからなる群より選択され、該置換基はクロル、フルオル、フェニル、メトキシ、トリフルオルメチルおよび炭素数1ないし3のアルキルからなる群より選択され； R^{3C} は水素、炭素数1ないし5のアルキル、フェニルおよび p -ビフェニルからなる群より選択され； R^{4C} は $-COR^{5C}$ および $-SO_2R^{5C}$ からなる群より選択され、 R^{5C} はフェニルおよび炭素数1ないし5のアルキルからなる群より選択される。) で示される化合物が血管拡張作用、抗高血圧作用、気管支拡張作用、抗受精作用および抗潰瘍作用を有することが開示されている。

(D) 特開昭 54-54166 号には、一般式 (D)



(式中、 A^D は $CH=CH$ (シスもしくはトランス)、 $C\equiv C$ または CH_2CH_2 であり；

R^D は H 、 $C_1\sim C_{12}$ の n -アルキル、分岐鎖アルキルもしくはシクロアルキルまたは生理学的に許容しうる金属もしくはアミン塩カチオンであり；

R^{1D} は H 、 CH_3 もしくは C_2H_5 であり； R^{2D} は CH_3 、 CF_3 、フェニルまたはモノーもしくはジ-置換されたフェニルであって、そのフェニル置換基が F 、 Cl 、 CH_3 、 OCH_3 、 NO_2 および CF_3 からなる群から選ばれ；

nD は、 R^{2D} が CH_3 もしくは CF_3 であるときは3～8の整数、または R^{2D} がフェニルもしくは置換されたフェニルであるときは0～2の整数である。)で示される化合物であって、該化合物は、

(i) 立体異性体のラセミ混合物、

(ii) 立体異性体の光学活性混合物、もしくは

(iii) 単一の光学的に純粋な立体異性体

からなる群から選ばれるものである。)で示される8-アザ-16, 16-ジフルオール-1, 5-ジ置換-2-ピロリドン誘導体が人間または動物の胃および十二指腸潰瘍を含む消化性潰瘍の予防もしくは治療；非ステロイド系抗炎症剤により誘起された胃腸の潰瘍性変化の封鎖もしくは回復；大腸炎のような炎症性腸疾患の予防および治療；ならびに気管支喘息の症状のコントロールに有用であることが開示されている。

しかしながら、これらの文献にはプロスタグランジンのサブタイプに関する記載は何らなされておらず、これらの化合物がサブタイプの一つである EP_4 受容体に結合して活性を発揮するということは当業者が容易に想到でき

るものではない。

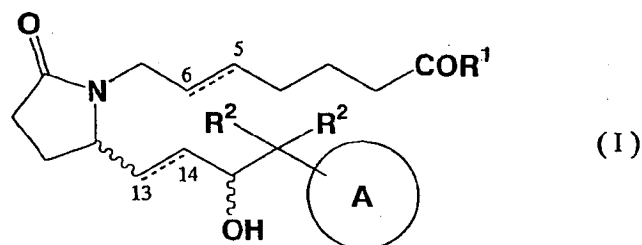
- また、これらの文献には、8-アザプロスタグランジン誘導体がEP₄受容体に関わる疾患、すなわち免疫疾患（筋萎縮性側索硬化症（ALS）、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、全身性エリトマトーデスの自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応）、喘息、骨量低下疾患、神経細胞死、肺傷害、肝障害、急性肝炎、腎炎、腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スティル（Still）病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、ショックの疾患、睡眠異常、血小板凝集等の予防および／または治療に有用であることも記載されていない。

- 本発明者らは、EP₄受容体に選択的に結合し、アゴニスト作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究した結果、一般式（I）で示される8-アザプロスタグランジン誘導体がこの目的を達成することを見出し、本発明を完成した。

発明の開示

本発明は、

1. 一般式（I）



（式中、R¹は水酸基、C1～4アルコキシ基、NHCO₂-C1～4アルキル基またはNHCO-フェニル基を表わし、A環はベンゼン環またはチオフ

エン環を表わし、ふたつの R^2 は同時に水素原子またはフッ素原子を表わし、
 ----- は単結合または二重結合を表わす。

ただし、 R^2 がフッ素原子を表わすとき、A環はベンゼン環のみを表わすものとする。)

- 5 で示される8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、その非毒性塩またはそれらのシクロデキストリン包接化合物からなるEP₄受容体作働薬、
2. 化合物が、
- (1) $\pm (R, S) - 7 - (2 - ((1E) - 3 - \text{ヒドロキシ} - 4, 4 - \text{ジフルオロ} - 4 - \text{フェニル} - 1 - \text{ブテニル}) - 5 - \text{オキソピロリジノ})$ ヘプタン
- 10 酸・t-ブチルエステル、
- (2) $\pm (R, R) - 7 - (2 - ((1E) - 3 - \text{ヒドロキシ} - 4, 4 - \text{ジフルオロ} - 4 - \text{フェニル} - 1 - \text{ブテニル}) - 5 - \text{オキソピロリジノ})$ ヘプタン
- 酸・t-ブチルエステル、
- (3) $\pm (R, S) - 7 - (2 - ((1E) - 3 - \text{ヒドロキシ} - 4 - \text{フェニル}$
- 15 $- 4, 4 - \text{ジフルオロ} - 1 - \text{ブテニル}) - 5 - \text{オキソピロリジノ})$ ヘプタン
- 酸、
- (4) $\pm (R, R) - 7 - (2 - ((1E) - 3 - \text{ヒドロキシ} - 4 - \text{フェニル}$
- $- 4, 4 - \text{ジフルオロ} - 1 - \text{ブテニル}) - 5 - \text{オキソピロリジノ})$ ヘプタン
- 酸、
- 20 (5) $\pm (R, S) - 7 - (2 - ((1E) - 3 - \text{ヒドロキシ} - 4 - \text{フェニル}$
- $- 1 - \text{ブテニル}) - 5 - \text{オキソピロリジノ})$ ヘプタン酸、
- (6) $\pm (R, R) - 7 - (2 - ((1E) - 3 - \text{ヒドロキシ} - 4 - \text{フェニル}$
- $- 1 - \text{ブテニル}) - 5 - \text{オキソピロリジノ})$ ヘプタン酸、
- (7) $\pm (R, S) - 7 - (2 - ((1E) - 3 - \text{ヒドロキシ} - 4 - \text{フェニル}$
- 25 $- 1 - \text{ブテニル}) - 5 - \text{オキソピロリジノ})$ ヘプタン酸・メチルエステル、
- (8) $\pm (R, R) - 7 - (2 - ((1E) - 3 - \text{ヒドロキシ} - 4 - \text{フェニル}$

- 1-ブテニル)-5-オキソピロリジノ)ヘプタン酸・メチルエステル、
 (9) ± (R, S) -N-(メチルスルホニル) [7-(2-((1E) -3-
 -ヒドロキシ-4-フェニル-1-ブテニル)-5-オキソピロリジノ)ヘ
 プタンアミド]、
 5 (10) ± (R, R) -N-(メチルスルホニル) [7-(2-((1E) -3-
 -ヒドロキシ-4-フェニル-1-ブテニル)-5-オキソピロリジノ)ヘ
 プタンアミド]、
 (11) ± (R, R) -フェニル [2-((1E) -3-ヒドロキシ-4-フェ
 ニル-1-ブテニル)-5-オキソピロリジノヘプタンイミド]、
 10 (12) ± (R, S) -フェニル [2-((1E) -3-ヒドロキシ-4-フェ
 ニル-1-ブテニル)-5-オキソピロリジノヘプタンイミド]、
 (13) ± (S, R) -7-(2-(3-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-
 5-オキソピロリジノ)ヘプタン酸、
 (14) ± (S, S) -7-(2-(3-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-
 15 5-オキソピロリジノ)ヘプタン酸、
 (15) 7-(2-(3-ヒドロキシ-4-(チオフェン-2-イル)ブチル)-
 5-オキソピロリジノ)ヘプタン酸・エチルエステル、または
 (16) 7-(2-((1E) -3-ヒドロキシ-4-(2-チエニル)-1-
 ブテニル)-5-オキソピロリジノ)-(5Z)-ヘプテン酸・エチルエス
 20 テル
 である前記1に記載のEP₄受容体作働薬、
 3. 前記1に記載のEP₄受容体作働薬を有効成分として含有する、疾患の治療
 および/または予防剤、または骨形成促進剤。
 4. 疾患が、免疫疾患、喘息、骨量低下疾患、神経細胞死、肺傷害、肺線維
 25 症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、腎炎、
 腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候

群、マクロファージ活性化症候群、ステイル病（Still）病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、ショック、消化管潰瘍、口内炎、睡眠障害または血栓症である前記3記載の治療および／または予防剤。

- 5 5. 免疫疾患が、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、全身性エリトマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応である前記4記載の治療および／または予防剤。
6. 骨量低下疾患が、1）原発性骨粗鬆症（加齢に伴う原発性骨粗鬆症、閉経に伴う原発性骨粗鬆症、卵巣摘出術に伴う原発性骨粗鬆症等）、2）二次性骨粗鬆症（グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症、甲状腺機能亢進性骨粗鬆症、固定誘発性骨粗鬆症、ヘパリン誘発性骨粗鬆症、免疫抑制誘発性骨粗鬆症、腎不全による骨粗鬆症、炎症性骨粗鬆症、クッシング症候群に伴う骨粗鬆症、リウマチ性骨粗鬆症等）、3）癌骨転移、高カルシウム血症、ページェット病、骨欠損（歯槽骨欠損、下顎骨欠損、小児期突発性骨欠損等）、
- 10 骨壊死である前記4記載の治療および／または予防剤。
7. 骨折後の骨形成または骨の手術後の骨形成（骨移植後の骨形成、人工関節術後の骨形成、脊椎固定術後の骨形成、その他骨再建術後の骨形成等）の促進剤である前記3記載の骨形成促進剤。
8. 前記1記載の一般式（I）で示される化合物、その非毒性塩またはそれらのシクロデキストリン包接化合物を用いることを特徴とする、TNF- α
- 20 産生を阻害する方法。
9. 前記1記載の一般式（I）で示される化合物、その非毒性塩またはそれらのシクロデキストリン包接化合物を用いることを特徴とする、TNF- α 産生阻害剤。

25

発明の詳細な説明

一般式 (I) 中、 R^1 が表わす C 1 ~ 4 アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、ブチルオキシおよびそれらの異性体を表わす。

- 一般式 (I) 中、 R^1 が表わす $\text{NH}\text{SO}_2\text{-C 1 ~ 4 アルキル}$ 基とは、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ、
- 5 ブチルスルホニルアミノおよびそれらの異性体を表わす。

一般式 (I) 中、A 環が表わすベンゼン環およびチオフエン環は、どの位置で結合してもよい。

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。

- 例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン基には直鎖のもの
- 10 および分岐鎖のものが含まれる。さらに二重結合、環、縮合環における異性体 (E, Z, シス, トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体 (R, S 体、 α , β 体、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学異性体 (D, L, d, l 体)、クロマトグラフィー分離による極性体 (高極性体、低極性体)、平衡化合物、これらの任意の割合の化合物は、すべて本
- 15 発明に含まれる。

本発明において、記号



は当業者にとって明らかなように、特に断わらない限り紙面の手前 (β 位) に結合していることを表わし、記号



20

は、特に断わらない限り紙面の向こう側 (α 位) に結合していることを表わし、記号

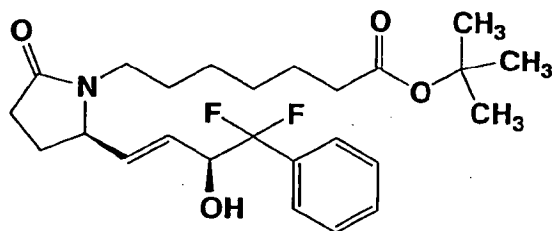


は β 位または α 位 (β 位または α 位のどちらかの単一物であるが構造未決定) に結合していることを表わし、記号

は、 β 位および α 位に結合している化合物の混合物であることを表わす。

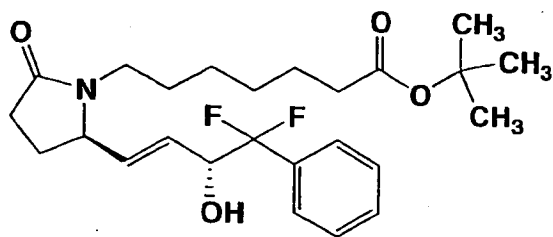
- 5 一般的にアゴニストとも呼ばれる作働薬は、本発明においては、受容体に結合して信号伝達を行なうものを意味する。

本発明において用いられる 8-アザプロスタグランジン誘導体は、以下の A) ~ P) に示すように公知化合物である。例えば、特開昭 57-54166 号には、
 10 A) \pm (R, S) - 7 - (2 - ((1E) - 3-ヒドロキシ-4, 4-ジフルオロ-4-フェニル-1-ブテニル) - 5-オキソピロリジノ) ヘプタン酸・t-ブチルエステル



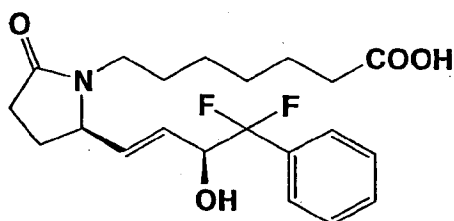
(CAS No. 82303-07-9) 、

- B) \pm (R, R) - 7 - (2 - ((1E) - 3-ヒドロキシ-4, 4-ジフルオロ-4-フェニル-1-ブテニル) - 5-オキソピロリジノ) ヘプタン酸・t-ブチルエステル



(CAS No.不明)、

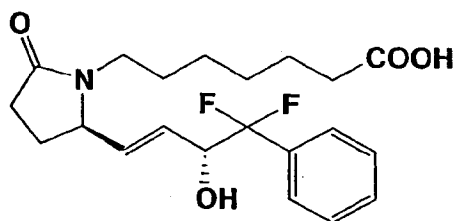
C) ± (R, S) - 7 - (2 - ((1 E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - ブテニル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタン酸



5

(CAS No. 82303-08-0)、

D) ± (R, R) - 7 - (2 - ((1 E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - ブテニル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタン酸

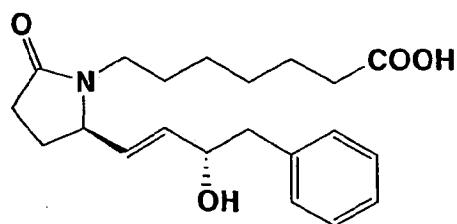


10

(CAS No.不明) が開示されており、

特開昭 53-21159 号には、

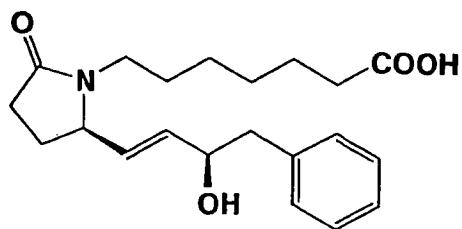
E) ± (R, S) - 7 - (2 - ((1 E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 1 - ブテニル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタン酸



15

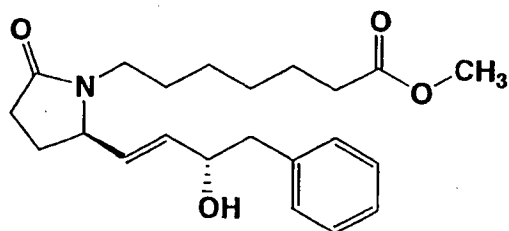
(CAS No. 66598-57-0) 、

F) \pm (R, R) - 7 - (2 - ((1E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 1 - ブテニル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタン酸



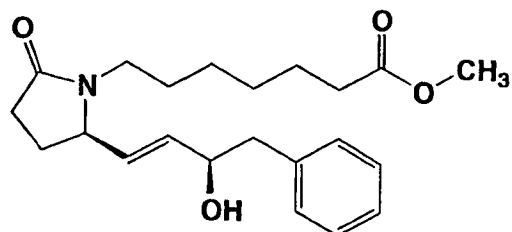
5 (CAS No. 66598-69-4) 、

G) \pm (R, S) - 7 - (2 - ((1E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 1 - ブテニル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタン酸・メチルエステル



(CAS No. 66598-56-9) 、

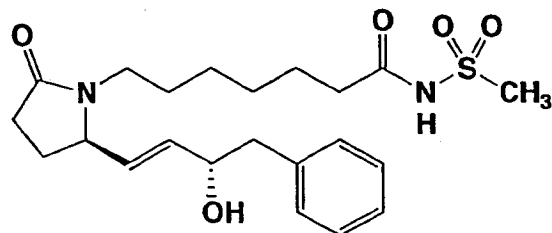
10 H) \pm (R, R) - 7 - (2 - ((1E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 1 - ブテニル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタン酸・メチルエステル



(CAS No. 66598-68-3) 、

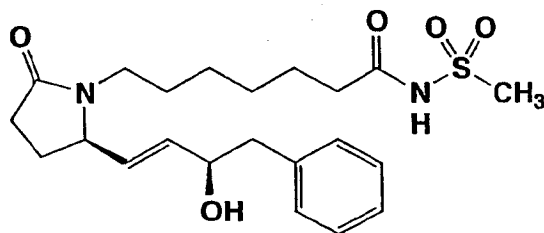
I) \pm (R, S) - N - (メチルスルホニル) [7 - (2 - ((1E) -

3-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ブテニル)-5-オキソピロリジノ
ヘプタンアミド]



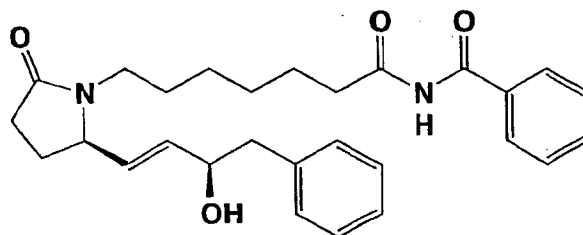
(CAS No. 66598-67-2) 、

- 5 J) ± (R, R) - N - (メチルスルホニル) [7 - (2 - ((1 E) - 3-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ブテニル) - 5-オキソピロリジノ)ヘプタンアミド]



(CAS No. 66598-74-1) 、

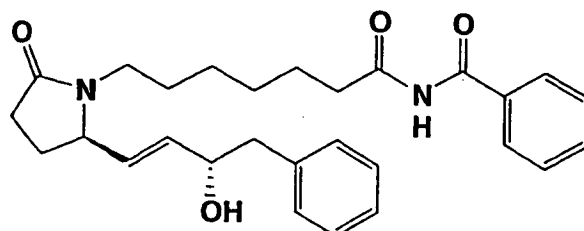
- 10 K) ± (R, R) - フェニル [2 - ((1 E) - 3-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ブテニル) - 5-オキソピロリジノヘプタンイミド]



(CAS No. 66598-73-0) (CAS Registry ではフェニルアミドとなっているが、
原明細書の記載より、正しくは上記のようなフェニルイミド構造であると考

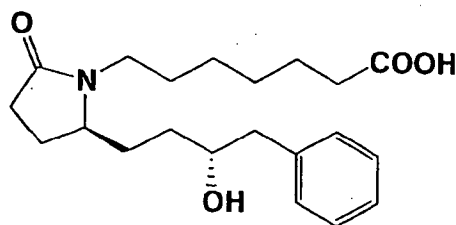
えられる。)、

L) \pm (R, S) - フェニル [2 - ((1E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 1 - ブテニル) - 5 - オキソピロリジノヘプタンイミド]



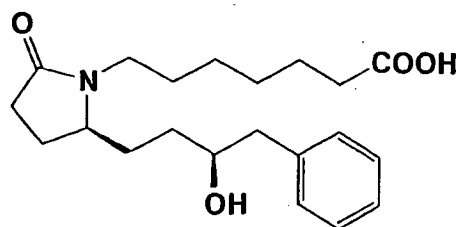
5 (CAS No. 66598-66-1) (K) と同様)、

M) \pm (S, R) - 7 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタン酸



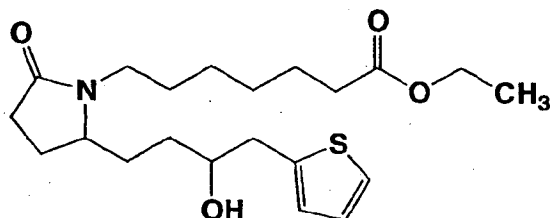
(CAS No. 66598-64-9) 、

10 N) \pm (S, S) - 7 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタン酸



(CAS No. 66598-72-9) で示される化合物が開示されており、
特開昭 52-133975 号明細書には、

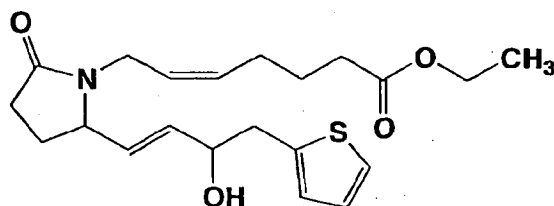
- O) 7-(2-(3-ヒドロキシ-4-(チオフェン-2-イル)ブチル)-5-オキソピロリジノ)ヘプタン酸・エチルエステル



(CAS No. 65470-34-0) で示される化合物が開示されており、

- 5 特開昭 52-5764 号明細書には、

- P) 7-(2-((1E)-3-ヒドロキシ-4-(2-チエニル)-1-ブテニル)-5-オキソピロリジノ)-(5Z)-ヘプテン酸・エチルエステル



- 10 (CAS No. 62401-45-0) で示される化合物が開示されている。

これらの化合物は、EP₄受容体に選択的かつ良好に結合することができ、EP₄受容体アゴニスト活性を有する。

- 前記した化合物は、前記の文献に記載される方法または公知の方法によって製造することができる。前記した化合物以外のものは、上に示される化合物を公知の反応に付すか、公知化合物を公知の反応に付すことによって製造することができる。

本発明に使用する化合物のうち、R¹として好ましくは水酸基またはC1～4アルコキシであり、R²として好ましくは水素原子であり、A環として好ましくはベンゼン環であり、5-6位の結合としては単結合、二重結合のいずれ

れも好ましく、13-14位の結合としては単結合、二重結合のいずれも好ましい。

具体的な化合物としては、前記したA)～P)で示される化合物が好ましい。

5 [塩]

一般式(I)で示される本発明に用いられる化合物は、公知の方法で非毒性塩に変換される。

非毒性塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アミン塩、酸付加塩等が挙げられる。

- 10 塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属(カリウム、ナトリウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム(テトラメチルアンモニウム等)の塩、薬学的に許容される有機アミン(トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピ
- 15 ペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩が挙げられる。

- 酸付加塩は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、
- 20 硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

- また、一般式(I)で示される本発明化合物またはその塩は、公知の方法
- 25 により溶媒和物に変換することもできる。

溶媒和物是非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物とし

て、例えば水、アルコール系の溶媒（例えば、エタノール等）のような溶媒和物が挙げられる。

[シクロデキストリン包接化合物]

一般式（I）で示される化合物は、 α -、 β -あるいは γ -シクロデキストリン、あるいはこれらの混合物を用いて、特公昭 50-3362 号、同 52-31404 号または 同 61-52146 号明細書記載の方法を用いることによりシクロデキストリン包接化合物に変換することができる。シクロデキストリン包接化合物に変換することにより、安定性が増大し、また水溶性が大きくなるため、薬剤として使用する際、好都合である。

10 [本発明に用いられる化合物の薬理活性]

一般式（I）で示される本発明に用いられる化合物は PCT/JP99/04934 号に示される通り、 PGE_2 受容体のサブタイプである EP_4 受容体に強く結合し、作用する。

本発明に用いる化合物が EP_4 受容体に強力かつ選択的に結合し、 EP_4 受容体アゴニスト活性を有することが以下の実験により確認された。

EP 受容体結合活性

プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた受容体結合実験

スギモト（Sugimoto）らの方法（J. Biol. Chem. 267, 6463-6466（1992））に準じて、プロスタノイドレセプターサブタイプ（マウス EP_1 、 EP_2 、 EP_3 および EP_4 ）をそれぞれ発現した CHO 細胞を調製し、膜標品とした。

調製した膜画分（0.5mg/ml）、 $^3\text{H}-\text{PGE}_2$ を含む反応液（200 μl ）を室温で 1 時間インキュベートした。反応を氷冷バッファー（3ml）で停止し、減圧下吸引ろ過して結合した $^3\text{H}-\text{PGE}_2$ をガラスフィルター（GF/B）にトラップし、結合放射活性を液体シンチレーターで測定した。

25 K_d 値と B_{max} 値は、Scatchard plots から求めた [Ann. N. Y. Acad. Sci. 51, 660（1949）]。非特異的結合は過剰量（2.5 μM ）の非標識 PGE_2 の存在下で

の結合として求めた。本発明に用いられる化合物による $^3\text{H-PGE}_2$ 結合阻害作用の測定は、 $^3\text{H-PGE}_2$ (2.5 nM) および本発明に用いられる化合物を各種濃度で添加して行なった。なお、反応にはすべて次のバッファーを用いた。

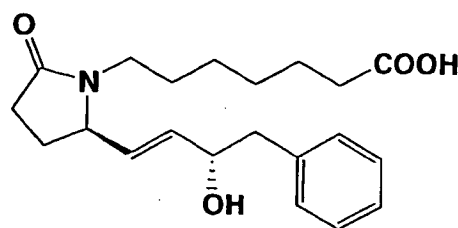
- 5 バッファー : 10 mM リン酸カリウム (pH 6.0), 1 mM EDTA, 10 mM MgCl_2 , 0.1 M NaCl。

各化合物の解離定数 K_i (μM) は次式により求めた。

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([C] / K_d))$$

結果を、以下に示す。

10 式



(CAS No. 66598-57-0) で示される化合物 (前記した化合物 E) の K_i 値は、 $EP_1 : > 10$ 、 $EP_2 : > 10$ 、 $EP_3 : > 10$ 、 $EP_4 : 0.0090$ (μM) であり、この化合物が EP_4 受容体に選択的に結合することが明らかである。

15 EP_4 受容体アゴニスト活性

プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた EP_4 受容体アゴニスト活性測定実験

- ニシガキ (Nishigaki) らの方法 (FEBS lett., 364, 339-341 (1995)) に準じて、マウス EP_4 レセプターサブタイプをそれぞれ発現した CHO 細胞を調製し、
- 20 24 ウェルマイクロプレートに 10^5 cells/well で播種し、2 日間培養し実験に供した。各 well を MEM (minimum essential medium) $500 \mu\text{l}$ で洗浄した後、アセイミディウム (assay medium) (MEM containing 1 mmol/L IBMX, 1%

BSA) 450 μ lを加え、37℃で10分間インキュベーションした。その後、PGE₂単独、またはこれと試験化合物を共に含む溶液50 μ lを添加し、反応を開始し、37℃で10分間反応した後、氷冷トリクロロ酢酸(10% w/v) 500 μ lを添加して反応を停止させた。この反応液を1回凍結(-80℃)、融解を行なった後、スクレイパーで細胞をはがし 13,000 r p mで3分間遠心分離して得られる上清を用いて、cAMPアセイキット (assay kit) にてcAMP濃度を測定した。すなわち、この上清125 μ lに [¹²⁵I] cAMPアセイキット (assay kit) (Amersham 社製) のバッファー (buffer) を加え500 μ lとし、これを0.5mol/L トリーn-オクチルアミン (tri-n-octylamine) のクロロホルム溶液1mlと混和し、クロロホルム層中のトリクロロ酢酸を除去したのち、水層をサンプルとして [¹²⁵I] cAMPアセイキット (assay kit) に記載されている方法に順じ、サンプル中のcAMP量を定量した。

なお、試験化合物のアゴニスト作用 (EC₅₀値)は、PGE₂単独での最大効果を100%としたときの50%のcAMP産生作用を算出し、EC₅₀値とした。結果は表1に示す通りであり、本発明に用いられる化合物が、EP₄受容体アゴニスト活性を有することが明らかである。

表 1

化合物番号	EP ₄ アゴニスト活性 EC ₅₀ (μ M)
E	0.5

TNF- α 産生抑制活性

下記の実験によりLPS誘発によるTNF- α 産生を抑制する作用を確認した。

SD系雄性ラットを用いて、LPS (10 μ g/2ml/kg) を尾静脈内投与し、投与90分後に腹部大静脈から、ヘパリン加採血し、血漿を調製

した。E L I S Aキット (Rat TNF- α Immunoassay kit、Biosource 社) を用いて、血漿中のTNF- α 量を測定した。本発明に用いられる化合物は、L P S 投与 3 0 分前に経口投与した。対照群 (L P S 処置、化合物無投与) における血漿中のTNF- α 濃度を100%とした時、TNF- α の産生を50%抑制する投与量を有効投与量 (I D₅₀) とした。以下に結果を示す。

表 2

化合物番号	TNF- α 産生阻害活性 I D ₅₀ (μ g/kg)
E	59

慢性関節リュウマチ抑制作用

Osterman らの方法 (Inflamm. Res. 44, 258-263) に準じて行なう。雌性D A / S 1 c 系ラットを用いて、惹起剤 (牛由来タイプ II コラーゲンの0.3%溶液に等量の生理食塩水と2倍量のアジュバンド不完全フロイントを加えてエマルジョンにしたもの) を背部皮内に0.1ml ずつ、4ヶ所に投与し、その1週間後に同惹起剤を再度、尾根部に皮内投与することで関節炎を惹起する。関節炎は症状をスコア化し、さらに、足の容積も測定することで評価する。評価は関節炎惹起の開始から12日目以降27日目まで実施する。本発明化合物は等モルの0.02mol/L水酸化ナトリウム溶液に溶解し、蒸留水にて希釈したものを関節炎惹起開始から実験終了日まで1日3回経口投与する。

骨形成促進作用 (i)

11週齢のSD系雌性ラットを一群5匹で用いる。ペントバルビタール麻酔下、ラットの側腹部を切開し、卵巣を摘出し縫合する。シャム群には、切開・縫合のみを行ない、卵巣摘出は行なわない。

摘出手術後、6日目より、本発明化合物 (等モルの0.02mol/L水酸化ナトリウム溶液に溶解し、蒸留水にて希釈することにより調製) を1日3回、

2ヶ月間経口投与する。コントロール群およびシャム群には、生理食塩水を投与する。試験終了後、各動物群を屠殺し、剖検する。左大腿骨の海面骨領域の骨密度を末梢骨骨密度測定装置（XCT-960A、ノーランド／ストラテック社）を用いて測定する。

5 骨形成促進作用 (ii)

6ヶ月齢前後のビーグル／CSK系イヌを用いることで骨形成促進作用を検討することができる。

本発明化合物を生理食塩水に溶解し、4週間にわたり経口投与を行ない、対照群には、等量の生理食塩水を投与する。投薬終了後、各群動物を屠殺し、

10 剖検し、骨面積と骨密度を測定する。

(1) 骨面積の測定

摘出した大腿骨を10%緩衝ホルマリン液にて固定後、滑車溝より25mm中央よりで骨軸に垂直に巾10mmで輪切りし、骨端部に近い面を一定距離でカメラで撮影し、コンピュータに取り込み、骨面積を画像解析により測

15 定する。

(2) 骨密度の測定

(1) で用いた1cm巾のサンプルを側面から、X線撮影（マイクロフォーカスX線拡大撮影システムμFX-1000（フジフィルム））の後、コンピュータに取り込み、一定巾のエリアにおける単位面積あたりの放射線量

20 を測定し、骨密度を求める。

骨折治癒促進作用

Markel らの方法（J. Bone and Joint Surgery 73A, 914-923, 1991）に準じて行なう。6ヶ月齢前後のビーグル／CSK系イヌを用い、麻酔下にて大腿部の脛骨を骨折させ、3ヶ月間定期的にX線撮影をおこない、治癒の進行を評価することで骨折治癒促進作用を容易に判定できる。本発明化合物は毎日経口にて投与し、対照群には蒸留水を投与する。治癒促進作用が認められた時点で

脛骨を摘出し、骨密度や骨強度を測定することでさらに定量的に評価できる。

胃潰瘍抑制作用

- SD系ラットを用いて、インドメタシンを20mg/kgで経口投与することで胃潰瘍を瘍惹起する。6時間後に胃を摘出し、粘膜潰瘍の面積を測定する。本発明化合物はインドメタシン投与の30分前に経口投与する。

[毒性]

一般式(I)で示される本発明に用いられる化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。

10 産業上の利用可能性

[医薬品への適用]

- 一般式(I)で示される本発明に用いられる化合物はPGE₂受容体のサブタイプEP₄受容体に対する結合が強く、アゴニスト活性を有するため、免疫疾患(筋萎縮性側索硬化症(ALS)、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、全身性エリトマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応など)喘息、骨量低下疾患(1)原発性骨粗鬆症(加齢に伴う原発性骨粗鬆症、閉経に伴う原発性骨粗鬆症、卵巣摘出術に伴う原発性骨粗鬆症等)、2)二次性骨粗鬆症(グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症、甲状腺機能亢進性骨粗鬆症、固定誘発性骨粗鬆症、ヘパリン誘発性骨粗鬆症、免疫抑制誘発性骨粗鬆症、腎不全による骨粗鬆症、炎症性骨粗鬆症、クッシング症候群に伴う骨粗鬆症、リウマチ性骨粗鬆症等)、3)癌骨転移、高カルシウム血症、ページェット病、骨欠損(歯槽骨欠損、下顎骨欠損、小児期突発性骨欠損等)、骨壊死等の骨疾患)、神経細胞死、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、腎炎、腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スティル(Still)病、川崎病、熱傷、全身性肉

- 芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、ショック、消化管潰瘍、口内炎、睡眠障害または血栓症等の疾患の治療および／または予防剤、および骨形成促進剤（骨折後の骨形成または骨の手術後の骨形成（骨移植後の骨形成、人工関節術後の骨形成、脊椎固定術後の骨形成、その他骨再建術後の骨形成等）の促進・治癒促進剤、また骨移植代替療法）として、有用であると考えられる。
- 5 骨形成、その他骨再建術後の骨形成等）の促進・治癒促進剤、また骨移植代替療法）として、有用であると考えられる。

一般式（I）で示される本発明に用いられる化合物のうち、 EP_4 受容体以外のサブタイプに対する結合が弱いものは、他の作用を発現しないため、副作用の少ない薬剤となる可能性がある。

- 10 一般式（I）で示される本発明に用いられる化合物、またはそのシクロデキストリン包接化合物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

- 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、 $1\mu\text{g}$ から 100mg の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、 $0.1\mu\text{g}$ から 10mg の範囲で一日一回から数回非経口投与（好ましくは、皮下内投与）されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。
- 15 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、 $1\mu\text{g}$ から 100mg の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、 $0.1\mu\text{g}$ から 10mg の範囲で一日一回から数回非経口投与（好ましくは、皮下内投与）されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

- もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。
- 20 投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

本発明に用いられる化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

- 25 経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。

カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

- このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、マンニット、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、
- 5 デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混和される。

- 組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加物、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有してもよい。
- 10 錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜していてもよいし、また2以上の層で被膜していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

- 15 経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤(例えば精製水、エタノール)に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有してもよい。
- 20 もよい。

- 経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような安定化剤、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号明細書に詳しく記
- 25

載されている。

本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水性の溶液剤、懸濁剤
 5 としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（登録商標）等がある。

このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含ん
 10 でいてもよい。これらはバクテリア保留フィルターを通する過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶媒に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性
 15 物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏、塗布剤、直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

製剤例 1

以下の各成分を常法により混合したのち、打錠して、1 状中に 0.5mg の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

20	<p>・ ± (R, S) - 2 - ((1 E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 1 - ブ テニル) - 5 - オキソ - 1 - ピロリジンヘプタン酸・ α - シクロデキスト リン</p> <p>..... 250 mg</p> <p>(含有量 50 mg)</p>
25	<p>・ カルボキシメチルセルロース カルシウム</p> <p>..... 200 mg</p> <p>・ ステアリン酸マグネシウム</p> <p>..... 100 mg</p>

・微結晶セルロース 9.2 g

製剤例 2

以下の各成分を常法により混合したのち、溶液を常法により滅菌し、1 m
5 1 ずつバイアルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 バイアル中 0.2mg の活
性成分を含有するバイアル 100 本を得た。

・±(R, S)-2-((1E)-3-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ブ
テニル)-5-オキソ-1-ピロリジンヘプタン酸・α-シクロデキスト
リン 100 mg

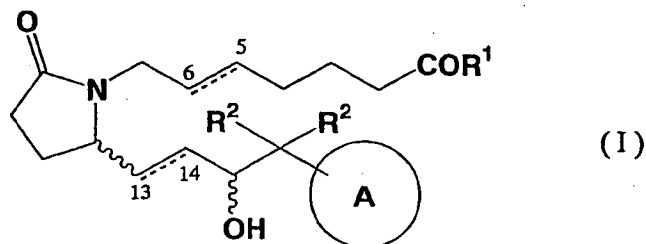
10 (含有量 20 mg)

・マンニット 200 mg

・蒸留水 100 ml

請求の範囲

1. 一般式 (I)



- 5 (式中、R¹は水酸基、C 1～4アルコキシ基、NH SO₂-C 1～4アルキル基またはNHCO-フェニル基を表わし、A環はベンゼン環またはチオフェン環を表わし、ふたつのR²は同時に水素原子またはフッ素原子を表わし、----- は単結合または二重結合を表わす。

ただし、R²がフッ素原子を表わすとき、A環はベンゼン環のみを表わすものとする。)

で示される8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、その非毒性塩またはそれらのシクロデキストリン包接化合物からなるEP₄受容体作働薬。

2. 化合物が、

- 15 (1) ± (R, S) - 7 - (2 - ((1 E) - 3 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジフルオロ - 4 - フェニル - 1 - ブテニル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタン酸・t-ブチルエステル、
- (2) ± (R, R) - 7 - (2 - ((1 E) - 3 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジフルオロ - 4 - フェニル - 1 - ブテニル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタン酸・t-ブチルエステル、
- 20 (3) ± (R, S) - 7 - (2 - ((1 E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - ブテニル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタン酸・t-ブチルエステル、

酸、

(4) \pm (R, R) - 7 - (2 - ((1 E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - ブテニル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタン酸、

5 (5) \pm (R, S) - 7 - (2 - ((1 E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 1 - ブテニル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタン酸、

(6) \pm (R, R) - 7 - (2 - ((1 E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 1 - ブテニル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタン酸、

10 (7) \pm (R, S) - 7 - (2 - ((1 E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 1 - ブテニル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタン酸・メチルエステル、

(8) \pm (R, R) - 7 - (2 - ((1 E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 1 - ブテニル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタン酸・メチルエステル、

15 (9) \pm (R, S) - N - (メチルスルホニル) [7 - (2 - ((1 E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 1 - ブテニル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタンアミド]、

(10) \pm (R, R) - N - (メチルスルホニル) [7 - (2 - ((1 E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 1 - ブテニル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタンアミド]、

20 (11) \pm (R, R) - フェニル [2 - ((1 E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 1 - ブテニル) - 5 - オキソピロリジノヘプタンイミド]、

(12) \pm (R, S) - フェニル [2 - ((1 E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 1 - ブテニル) - 5 - オキソピロリジノヘプタンイミド]、

(13) \pm (S, R) - 7 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタン酸、

25 (14) \pm (S, S) - 7 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタン酸、

(15) 7- (2- (3-ヒドロキシ-4- (チオフェン-2-イル) プチル)
-5-オキソピロリジノ) ヘプタン酸・エチルエステル、または

(16) 7- (2- ((1E)-3-ヒドロキシ-4- (2-チエニル) -1-
ブテニル) -5-オキソピロリジノ) - (5Z) -ヘプテン酸・エチルエス

5 テルである請求の範囲1に記載のEP₄受容体作働薬。

3. 請求の範囲1に記載のEP₄受容体作働薬を有効成分として含有する、疾患の治療および／または予防剤、または骨形成促進剤。

10 4. 疾患が、免疫疾患、喘息、骨量低下疾患、神経細胞死、肺傷害、肺線
維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、腎炎、
腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候
群、マクロファージ活性化症候群、スティル病 (Still) 病、川崎病、熱傷、全
身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多
15 臓器不全、ショック、消化管潰瘍、口内炎、睡眠障害または血栓症である請
求の範囲3に記載の治療および／または予防剤。

5. 免疫疾患が、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、多発性硬化症、シェー
グレン症候群、慢性関節リウマチ、全身性エリトマトーデス、または臓器
20 移植後の拒絶反応である請求の範囲4に記載の治療および／または予防剤。

6. 骨量低下疾患が、原発性骨粗鬆症、二次性骨粗鬆症、癌骨転移、高カル
シウム血症、ページェット病、骨欠損、または骨壊死である請求の範囲4
記載の治療および／または予防剤。

25

7. 骨折後の骨形成または骨の手術後の骨形成の促進剤である請求の範囲

3 記載の骨形成促進剤。

8. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その非毒性塩またはそれらのシクロデキストリン包接化合物を用いることを特徴とする、T

5 NF- α 産生を阻害する方法。

9. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その非毒性塩またはそれらのシクロデキストリン包接化合物を用いることを特徴とする、T
NF- α 産生阻害剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08176

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D207/26, A61K31/4015, A61P43/00, 37/06, 11/06, 3/14, 25/00, 11/00, 1/16, 13/12, 9/12, 9/10, 29/00, 31/04, 7/00, 1/04, 1/02, 25/20, 7/02, 21/00, 29/00, A61K47/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D207/26, A61K31/4015, A61K47/40

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 52-5764 A (Hoechst Aktiengesellschaft), 17 January, 1977 (17.01.77), Claims; page 27 & GB 1553595 A	1-4
X	JP 52-133975 A (Hoechst Aktiengesellschaft), 09 November, 1977 (09.11.77), Claims; page 23 & GB 1583163 A	1-4
X	JP 53-21159 A (Pfizer Inc.), 27 February, 1978 (27.02.78), Claims; page 14 & GB 1556569 A & GB 1556570 A	1-4
X	JP 57-54166 A (E.I. du Pont de Nemours and Company), 31 March, 1982 (31.03.82), Claims; page 13 & EP 46082 A	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
15 October, 2001 (15.10.01)

Date of mailing of the international search report
23 October, 2001 (23.10.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08176

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	JP 2001-233792 A (Pfizer Products Inc.), 28 August, 2001 (28.08.01), Claims 3, 11 & EP 1132086 A	1-4
A	JP 10-265454 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 06 October, 1998 (06.10.98), the whole document & EP 855389 A	1-7, 9

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

It pertains to "methods for treatment of the human body by surgery or therapy" as specified in Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int cl' C07D207/26, A61K31/4015, A61P43/00, 37/06, 11/06, 3/14, 25/00, 11/00, 1/16, 13/12, 9/12, 9/10, 29/00, 31/04, 7/00, 1/04, 1/02, 25/20, 7/02, 21/00, 29/00, A61K47/40		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int cl' C07D207/26, A61K31/4015, A61K47/40		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 52-5764 A (ヘキスト・アクチーエンゲゼルシャフト) 17. 1月. 1977 (17. 01. 77) 特許請求の範囲、 p 27 & GB 1553595 A	1-4
X	JP 52-133975 A (ヘキスト・アクチーエンゲゼルシャフト) 9. 11月. 1977 (09. 11. 77) 特許請求の範囲、 p 23 & GB 1583163 A	1-4
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 15. 10. 01	国際調査報告の発送日 23.10.01	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 内藤 伸一 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 53-21159 A (ファイザー・インコーポレーテッド) 27. 2月. 1978 (27. 02. 78) 特許請求の範囲、p 14 & GB 1556569 A & GB 1556570 A	1-4
X	JP 57-54166 A (イー・アイ・デユ・ボン・ドウ・ヌムール・アンド・カンパニー) 31. 3月. 1982 (31. 03. 82) 特許請求の範囲、p 13 & EP 46082 A	1-4
P、X	JP 2001-233792 A (ファイザー・プロダクツ・インク) 28. 8月. 2001 (28. 08. 01) 特許請求の範囲の請求項3及び11 & EP 1132086 A	1-4
A	JP 10-265454 A (小野薬品工業株式会社) 6. 10月. 1998 (06. 10. 98) 文献全体 & EP 855389 A	1-7, 9

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 8 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

PCT規則39.1(iv)に規定する「手術または治療による人体の処置方法」に該当する。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

様式PCT/ISA/210 (第1ページの続葉(1)) (1998年7月)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)